

复方利血平氨苯蝶啶片不良反应自发报告分析

方振威¹, 赵翊如^{1,2}, 张泽华^{1,2}, 刘嵘捷³, 林阳^{1*}

1. 首都医科大学附属北京安贞医院 药事部, 北京 100029; 2. 首都医科大学药学院 临床药理学系, 北京 100069; 3. 华润双鹤药业股份有限公司 药物警戒管理部, 北京 100121

【摘要】目的 分析复方利血平氨苯蝶啶片不良反应(ADR)自发报告数据,为临床安全用药提供参考。**方法** 检索2014年1月至2022年10月国家不良反应监测中心收集的复方利血平氨苯蝶啶片ADR报告,对报告中性别、年龄、累及系统器官及临床表现、严重ADR等信息进行统计分析。**结果** 近9年共收到6104例ADR报告,男女比例为1.20:1,65岁以下与65岁以上比例为1.57:1。6104例报告合计报道9569例次事件,主要累及的系统器官为神经系统(2792例,占29.18%)、胃肠系统(2779例,占29.04%)和全身性疾病及给药部位反应(1462例,占15.28%),主要临床表现为恶心(1601例,占16.73%)、头晕(1078例,占11.27%)和乏力(1062例,占11.10%)。在6104例ADR中,严重165例(2.70%)、低血压相关102例(1.67%)、抑郁相关43例(0.70%)、胃肠出血相关14例(0.23%)、心动过缓相关6例(0.10%)。**结论** 复方利血平氨苯蝶啶片安全性良好,在真实世界中所致ADR的临床表现主要为恶心、头晕、乏力,同时低血压、抑郁、胃肠出血、心动过缓相关ADR报告占比极低。

【关键词】 复方利血平氨苯蝶啶片; 不良反应; 安全性

【中图分类号】 R969.3; R972.4

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2024)01-0042-04

Doi: 10.3969/j.issn.1672-3384.2024.01.009

Analysis of spontaneous reports adverse drug reactions induced by compound reserpine and triamterene tablets

FANG Zhen-wei¹, ZHAO Yi-ru^{1,2}, ZHANG Ze-hua^{1,2}, LIU Rong-jie³, LIN Yang^{1*}

1. Department of Pharmacy, Beijing Anzhen Hospital, Capital Medical University, Beijing 100029, China; 2. Department of Clinical Pharmacy, School of Pharmaceutical Sciences, Capital Medical University, Beijing 100069, China; 3. China Resources Double-Crane Pharmaceutical Co., Ltd. Pharmacovigilance Department, Beijing 100121, China

【Abstract】Objective To analyze the spontaneous reports of adverse drug reactions (ADRs) induced by compound reserpine and triamterene tablets to understand the characteristics of their ADRs, thereby providing references for the clinically safe use of these drugs. **Methods** ADR reports of compound reserpine and triamterene tablets collected by the National Center for ADR Monitoring between January 2014 and October 2022 were retrieved and sorted out. Statistical analysis was performed on gender, age, system organ class affected, clinical manifestation, and serious cases of the ADRs. **Results** In the past nine years, a total of 6104 ADR reports were received. The ratio of male to female was 1.20:1 and below 65 years old to above 65 years, old was 1.57:1. A total of 9569 events were reported in 6104 cases, mainly involving the nervous system (2792, 29.18%), gastrointestinal system (2779, 29.04%) and general disorders (1462, 15.28%). The main clinical manifestations were nausea (1601, 16.73%), dizziness (1078, 11.27%) and fatigue (1062, 11.10%). There were 165 severe ADR reports (2.70%), 102 ADR reports were related to hypotension (1.67%), 43 ADR reports were related to depression (0.70%), 14 ADR reports were related to gastrointestinal bleeding (0.23%), and 6 ADR reports related to bradycardia (0.10%), in a total of 6104 reports. **Conclusion** The compound reserpine and triamterene tablets have good safety. In the real world, the clinical manifestations of ADRs caused by compound reserpine and triamterene tablets mainly include nausea, dizziness, and fatigue, while reports of hypotension, depression, gastrointestinal bleeding and bradycardia are extremely low in proportion.

*通信作者: 林阳, 博士, 主任药师, 研究方向: 药事管理、精准药物治疗。E-mail: linyang3623@163.com

[Key words] compound reserpine and triamterene tablets; adverse drug reactions; safety

复方利血平氨苯蝶啶片(曾用名北京降压0号)是我国自主研发的固定剂量复方降压药物,已在临床应用40余年^[1]。复方利血平氨苯蝶啶片每片含氢氯噻嗪12.5 mg、氨苯蝶啶12.5 mg、硫酸双肼屈嗪12.5 mg和利血平0.1 mg,通过不同作用机制实现“协同增效、拮抗不良反应”的目的。我国多部高血压相关指南^[2-4]也明确复方利血平氨苯蝶啶片的降压疗效和安全性,指出其可作为高血压患者的治疗选择。尽管研究表明,复方利血平氨苯蝶啶片并不增加抑郁风险^[5],但关于其安全性的担忧依然给临床用药造成困扰。ADR自发报告是药品上市后安全性评价的重要来源之一,文献检索尚未发现基于复方利血平氨苯蝶啶片ADR报告的相关研究。基于此,本研究对国家不良反应监测中心收集的数据进行分析,以期较为全面地总结复方利血平氨苯蝶啶片ADR特点,为临床安全用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料

检索2014年1月至2022年10月国家不良反应监测中心收集的复方利血平氨苯蝶啶片的ADR报告。

1.2 方法

对ADR报告进行整理,基于“反馈码、性别、年龄、怀疑药品、不良反应名称、报告详细描述”剔除重复报告。由2名药师根据ADR中的不良反应名称,参照MedDRA 25.0进行术语标准化处理,必要时参照“报告详细描述”进行处理。同时,由2名药师判定涉及抑郁、胃肠出血、低血压及心动过缓的ADR报告。对ADR资料进行描述性分析。

2 结果

2.1 患者一般情况

共筛选复方利血平氨苯蝶啶片ADR报告6104例。其中男性3325例(54.47%),女性2773例(45.43%),性别不详6例(0.10%),男女比例为1.20:1;65岁以下3727例(61.06%),65岁及以上2368例(38.79%),

年龄不详9例(0.15%),65岁以下与65岁及以上比例为1.57:1。

2.2 不良反应累及系统器官及临床表现

2.2.1 整体不良反应 6104例报告涉及9569例次事件,累及20个系统器官(system organ class, SOC)、308个首选术语(preferred terms, PT)。前5位SOC及相关PT见表1。前3位累及的SOC依次为神经系统、胃肠系统和全身性疾病及给药部位各种反应;前3位的临床表现依次为恶心、头晕和乏力。进一步基于患者性别和年龄进行亚组分析,排名靠前的SOC及临床表现均基本一致。

2.2.2 低血压相关不良反应 6104例报告中低血压相关PT涉及3个,包括低血压、血压降低、直立性低血压,共发现102例低血压相关ADR报告,占比1.67%。经停药、减量或对症治疗后上述ADR均痊愈或好转。从ADR发生时间来看,低血压主要发生在用药当日或用药后1~5 d,见表2。

2.2.3 抑郁相关不良反应 采用抑郁(不包括自杀和自我伤害)(标准MedDRA分析查询)所包含的狭义术语检索抑郁相关ADR,6104例报告涉及3个PT(抑郁、烦躁不安、心境抑郁),共发现43例抑郁相关ADR报告,占0.70%。其中38例经停药、继续用药观察或对症治疗后上述ADR痊愈或好转,1例未好转,4例因中断随访转归情况不详。从ADR发生时间来看,抑郁相关ADR集中在用药后30 d内,用药半年后报道较少,见表2。

2.2.4 胃肠出血相关不良反应 采用胃肠出血(标准MedDRA分析查询)所包含的狭义术语检索胃肠出血相关ADR,6104例报告涉及7个PT(上消化道出血、胃出血、胃溃疡出血、便血、黑便、溃疡出血、呕血),共发现14例胃肠出血相关ADR报告,占0.23%。所有病例均痊愈或好转。从ADR发生时间来看,胃肠出血相关ADR可发生在用药后的多个时段,未出现时间聚集现象,见表2。

2.2.5 心动过缓相关不良反应 6104例报告中仅发现6例心动过缓相关ADR报告,占比0.10%。6例患者均痊愈或好转。从ADR发生时间来看,心动过

表1 9569例次复方利血平氨苯蝶啶片不良反应累及系统器官及首选术语

系统器官	首选术语(例次)	合计[n(%)]
神经系统	头晕(1078),头痛(599),头部不适(546),嗜睡(440),感觉减退(31),震颤(17),晕厥(15),困倦(13),精神损害(6),偏头痛(6),记忆受损(5),烧灼感(4),起立困难(3),血管性头痛(2),嗅觉减退(2),认知障碍(2),帕金森综合征(2),刺激反应消失(2),锥体外系疾病(2),神经病学症状(1),体位性头晕(1),老年性痴呆(1),味觉倒错(1),味觉减退(1),味觉障碍(1),肌肉痉挛状态(1),昏迷(1),全身强直阵挛性癫痫发作(1),瘫痪(1),坐骨神经痛(1),镇静(1),静坐不能(1),运动徐缓(1),运动障碍(1),大脑出血(1),椎基底动脉供血不足(1)	2792(29.18)
胃肠系统	恶心(1601),呕吐(288),腹部不适(191),腹痛(133),腹泻(127),口干(94),腹胀(59),胃酸过多(37),消化不良(32),胃食管反流病(31),排便频率增加(30),上腹痛(24),便秘(23),肠胃气胀(11),胃肠疾病(9),干呕(8),嗝气(7),口部感觉异常(6),上消化道出血(5),胃肠痛(5),口腔感觉减退(4),黑便(4),口臭(4),胃溃疡(4),粪便变色(3),唾液分泌过多(2),呕血(2),便血(2),大肠穿孔(2),排便困难(2),胃炎(2),非感染性龈炎(2),口腔溃疡(2),糜烂性胃炎(2),胃肠道刺激(2),胃出血(2),牙疼(2),口腔黏膜炎(1),牙龈肥大(1),牙龈疾病(1),牙龈疼痛(1),里急后重(1),紧急排便感(1),牙龈出血(1),口肿胀(1),舌水肿(1),十二指肠溃疡(1),十二指肠溃疡穿孔(1),胃溃疡出血(1),中上腹不适(1),消化性溃疡(1),牙不适(1)	2779(29.04)
全身性疾病及给药部位各种反应	乏力(1062),胸部不适(138),外周水肿(56),水肿(37),不适(18),疼痛(18),发热(17),外周肿胀(15),疲劳(13),寒战(12),口渴(12),胸痛(12),面部水肿(9),发热感(8),面肿(6),寒热不耐受(5),步态障碍(5),全身性水肿(4),局部水肿(4),肿胀(2),感到寒冷(2),面部不适(2),感受异常(1),溃疡出血(1),反常药物反应(1),药物无效(1),反应迟缓(1)	1462(15.28)
皮肤及皮下组织类	瘙痒(224),皮疹(187),多汗(51),红斑(35),皮肤变色(28),荨麻疹(13),皮肤发热(12),皮肤肿胀(10),斑丘疹(9),红斑性发疹(6),过敏性皮炎(5),瘙痒性皮疹(4),皮肤烧灼感(3),丘疹(3),药疹(3),紫癜(2),冷汗(2),盗汗(2),皮炎(2),湿疹(1),斑状皮疹(1),皮肤剥脱(1),黄色皮肤(1),皮下出血(1),脱发(1),皮肤角化症(1),色素沉着障碍(1),瘀点(1)	610(6.37)
呼吸系统、胸及纵隔	鼻塞(237),咳嗽(97),呼吸困难(33),呼吸急促(7),流涕(5),鼻衄(3),呃逆(3),咽喉刺激(2),鼻充血(1),鼻干燥(1),换气过度(1),喉部疾病(1),鼻部不适(1),打鼾(1),口咽不适感(1),哮喘(1)	395(4.13)

缓相关的 ADR 可发生在用药后多个时段,未出现时
间聚集现象,见表 2。

2.3 严重不良反应发生情况

6104 例报告中严重 ADR 165 例,占 2.70%,其
中男 83 例(50.30%),女 82 例(49.70%);65 岁以下
90 例(54.55%),65 岁以上 74 例(44.85%),年龄不
详 1 例(占 0.60%),65 岁以下与 65 岁及以上比例为
1.22:1。

165 例严重报告合计报道 352 例次事件,其中前
3 位累及的 SOC 依次为各类神经系统(84 例,占
23.86%)、胃肠系统(68 例,占 19.32%)和全身性疾
病及给药部位各种反应(47 例,占 13.35%);前 3 位
的临床表现依次为头晕(36 例,占 10.23%)、恶心(22
例,占 6.25%)和乏力(18 例,占 5.11%)。165 例严
重报告中,56 例(占 33.94%)发生在服药首日,98 例

表2 复方利血平氨苯蝶啶片用药后不同时间目标事件发生
情况(例)

时间	低血压	抑郁	胃肠出血	心动过缓
当天	40	6	0	1
1~5 d	38	8	1	2
6~10 d	8	6	1	0
11~20 d	2	6	2	0
21~30 d	3	2	1	1
1~6 个月	5	7	2	1
7~12 个月	2	2	0	0
>1 年	4	6	7	1
合计	102	43	14	6

(占 59.39%)发生在服药 5 d 内;156 例(94.55%)患
者痊愈或好转,4 例(2.42%)患者未好转,5 例
(3.03%)患者转归不详。

3 讨论

复方利血平氨苯蝶啶片药品说明书指出,复方利血平氨苯蝶啶片具有很好的耐受性,常见的ADR为乏力、头晕和头痛,少见的ADR为腹部不适。本研究基于近九年收集到的6104例ADR报告,结果表明,前3位的临床表现依次为恶心、头晕和乏力,与药品说明书基本一致。针对临床较为关注的低血压、抑郁、胃肠出血及心动过缓等ADR的具体分析显示,上述ADR占比极低,严重ADR也仅占2.70%,临床表现仍以头晕、恶心、乏力为主,且大部分转归良好。上述结果进一步论证了复方利血平氨苯蝶啶片的安全性良好。

2021年,王依繁等^[6] meta分析纳入7项随机对照研究,共计7243例患者。试验组使用复方利血平氨苯蝶啶片单药治疗,对照组分别单用氨氯地平或厄贝沙坦等降压药物。结果表明,复方利血平氨苯蝶啶片组ADR发生率为3.9%,对照组为4.6%,组间比较差异无统计学意义($P=0.50$)。复方利血平氨苯蝶啶片组ADR主要表现为乏力(4.9%)、头晕(2.4%)、嗜睡(1.4%)等,与本研究基本一致。

复方利血平氨苯蝶啶片含有利血平,关于该药是否导致抑郁一直是临床关注的话题。复方利血平氨苯蝶啶片每片含有0.1 mg利血平,按药品说明书常规剂量用药时每日摄入0.1 mg利血平,维持剂量用药时每日仅摄入0.03~0.05 mg利血平。2019年美国老年医学会发布的《老年人潜在不适当用药Beers标准》^[7]指出,剂量 >0.1 mg/d的利血平被认定为潜在不适当用药,提示常规服用复方利血平氨苯蝶啶片是安全的。Strawbridge等^[8]发表的meta分析系统检索了Medline、Embase和PsycINFO数据库,旨在全面考察利血平对抑郁的影响,最终纳入35项研究,有15项研究在高血压患者中开展,其中7项为观察性研究、5项为干预性研究、3项为横断面研究,根据研究类型、样本量、利血平给药剂量及用药疗程分别进行亚组分析,结果显示利血平小剂量(<1 mg/d)长期服用对抑郁基本不产生影响。本研究中6104例ADR报告中仅43例为抑郁相关报道,占0.7%,与上述研究结果一致。

本研究也存在一定的局限性。首先,仅针对收集到的ADR报告进行分析,并不能获取同期实际使用复方利血平氨苯蝶啶片的患者基数,无法计算相关ADR发生率。以同期复方利血平氨苯蝶啶片市场销售数据推算,2014年1月至2022年10月复方利血平氨苯蝶啶片销售791 753.9万片,按常规用药剂量(200片/年)估算用药人数为3958.8万人/年,不良反应报告率为每1000例患者年报告0.15例。其次,研究仅对上报至国家不良反应监测中心的数据进行分析,药品上市后监测数据往往依赖于医师和患者主动报告,可能存在主观判断,同时监测数据的可靠性可能受到多种因素的影响,无法充分保证数据质量。

综上,复方利血平氨苯蝶啶片安全性良好,ADR的临床表现主要为恶心、头晕和乏力,同时低血压、抑郁、胃肠出血、心动过缓相关ADR占比极低。但由于研究方法 & 数据质量的局限性,仍需真实世界长期随访研究进一步论证本研究的结果。

【参考文献】

- [1] 中国老年医学学会高血压分会,中华医学会心血管病学分会,中国医师协会高血压专业委员会,等.复方利血平氨苯蝶啶片(O号®)临床应用中国专家共识2021版[J].中华高血压杂志,2021,29(10):914-917.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会,中国高血压联盟,中华医学会心血管病学分会,等.中国高血压防治指南(2018年修订版)[J].中国心血管杂志,2019,24(1):24-56.
- [3] 中国老年医学学会高血压分会,国家老年疾病临床医学研究中心中国老年心血管病防治联盟.中国老年高血压管理指南2019[J].中国心血管杂志,2019,24(1):1-23.
- [4] 国家心血管病中心国家基本公共卫生服务项目基层高血压管理办公室,国家基层高血压管理专家委员会.国家基层高血压防治管理指南2020版[J].中国循环杂志,2021,36(3):209-220.
- [5] Hu LX, Wang D, Liu HL, et al. A double-blind, placebo-controlled trial on the antihypertensive treatment effect of a quadruple single-pill combination[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2021,23(4):815-822.
- [6] 王依繁,闫佳琳,张翼,等.复方利血平氨苯蝶啶片治疗原发性高血压有效性及安全性的meta分析[J].临床药物治疗杂志,2021,19(9):28-33.
- [7] the By 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication use in older adults[J]. J Am Geriatr Soc,2019,67(4):674-694.
- [8] Strawbridge R, Javed RR, Cave J, et al. The effects of reserpine on depression: a systematic review[J]. J Psychopharmacol,2022;2698811221115762.

收稿日期:2023-08-11

本文编辑:杨昕